

JP11343231

Biblio



GRANULAR PREPARATION COLLAPSIBLE IN ORAL CAVITY

Patent Number: JP11343231

Publication date: 1999-12-14

Inventor(s): TATARA MITSUTOSHI; MATSUNAGA KOJI; SHIMIZU TOSHITO

Applicant(s): SATO PHARMACEUTICAL CO LTD

Requested Patent: JP11343231

Application Number: JP19980148661 19980529

Priority Number(s):

IPC Classification: A61K9/16 ; A61K9/14 ; A61K47/10 ; A61K47/32

EC Classification:

Equivalents:

Abstract

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject preparation having excellent intraoral collapsibility and an excellent strength as a granular preparation by compounding a pharmaceutically effective ingredient, a sugar alcohol and polyvinylpyrrolidone.

SOLUTION: This intraorally collapsible granular preparation contains (A) a pharmaceutically effective ingredient, (B) a sugar alcohol selected from the group consisting of erythritol, xylitol and sorbitol, and (C) polyvinylpyrrolidone having a number-average mol.wt. of 20,000-50,000. The preparation preferably has a water activity value of <=20. The component A includes vitamins (for example, ascorbic acid), antipyretic analgesics (for example, acetaminophen) and antihistaminic medicines. The component A is preferably compounded in an amount of <=40 wt.% and in an amount of 1 mg per 100 mg of the preparation. The amount of the component B is preferably 60-95 wt.%. The preparation is used in the form of granules which preferably have a granular diameter of 2-0.5 mm. The preparation preferably has an intraoral collapsing time of <=5 sec.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19)日本国特許庁 (J P)

(12)公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-343231

(43)公開日 平成11年(1999)12月14日

(51) Int. Cl.
A61K 9/16
9/14
47/10
47/32

識別記号

F I
A61K 9/16
47/10
47/32
9/14

A
B
B
A

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 6 頁)

(21)出願番号 特願平10-148661

(22)出願日 平成10年(1998)5月29日

(71)出願人 592142670
佐藤製薬株式会社
東京都港区元赤坂1丁目5番27号

(72)発明者 多々良 光敏
東京都品川区東大井6丁目8番5号 佐藤
製薬株式会社内

(72)発明者 松永 宏二
東京都品川区東大井6丁目8番5号 佐藤
製薬株式会社内

(72)発明者 清水 俊人
東京都品川区東大井6丁目8番5号 佐藤
製薬株式会社内

(74)代理人 弁理士 中村 稔 (外7名)

(54)【発明の名称】口腔内崩壊性粒状製剤

(57)【要約】

【課題】口腔内崩壊性及び粒状製剤の強度に優れた、口腔内崩壊性粒状製剤を提供する。

【解決手段】成分として、(1)薬効成分と、(2)エリスリトール、キシリトール及びソルビトールからなる群から選択される糖アルコールと、(3)数平均分子量2~5万のポリビニルピロリドンとを含有する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (1) 薬効成分と、(2) エリスリトール、キシリトール及びソルビトールからなる群から選択される糖アルコールと、(3) 数平均分子量2~5万のポリビニルピロリドンとを含有することを特徴とする口腔内崩壊性粒状製剤。

【請求項2】 水分活性値が20以下である請求項1に記載の口腔内崩壊性粒状製剤。

【請求項3】 請求項1に記載の口腔内崩壊性粒状製剤を水分活性値20以下で保持することを特徴とする口腔内崩壊性粒状製剤の取り扱い方法。

【請求項4】 請求項1に記載の口腔内崩壊性粒状製剤を水分活性値20以下で保存することを特徴とする口腔内崩壊性粒状製剤の保存方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、優れた口腔内崩壊性を有するとともに、粒剤の強度に優れた、口腔内崩壊性粒状製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 医薬製品としては、取扱性及び製剤中の薬効成分の安定性から、一般に固形製剤が多く使用されている。しかしながら、通常、固形製剤は、服用時に嚥下のために水を必要とする。このため、外出時など、水を簡単に入手できない場合においては、不都合を生じることがある。また、乳幼児では、顆粒剤や、散剤を水とともに服用させることは通常、非常に困難である。更に、高齢者に対するアンケート結果報告（厚生省厚生科学研究「高齢者に投与最適な新規製剤及び新規包装容器の作成研究」1988年）によれば、顆粒剤は、高齢者が最も服用しにくいと考える剤型である。特に、服用時、入れ歯の隙間に顆粒が入り込み、不快感を生じるのが主な理由とされている。

【0003】 従来より、キシリトールや、マンニトール、エリスリトール等の糖アルコールを製剤に添加することにより、口中ですみやかに溶解又は崩壊しうる易服用性の固形製剤が提案されている（例えば、特開平8-99904号公報）。しかしながら、上記技術によって、確かに、服用時における崩壊性が向上するが、容易崩壊性と、固体粒状製剤の強度とは相反する特性であるため、このような糖アルコールを使用するだけでは、生産及び流通時において、固体粒剤の強度が必ずしも大きくならず、生産時又は流通時において、固体粒剤が部分的に破碎され、粉体を形成する問題が生じる。このような粉体が、生産時に生じると、顆粒剤を製造する場合には、粉体を分離する必要があり、歩留りが低下し、生産性が低下する。また、流通時に粉体が生じると、服用時に、粉体が服用される部分から洩れたり、粒状製剤としての服用性が低下する問題が生じる。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 従って、本発明は、口腔内崩壊性に優れているだけではなく、粒状製剤としての強度にも優れた口腔内崩壊性粒状製剤を提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者は、上記課題を解決するために鋭意調査、研究を行ったところ、特定の糖アルコールと、特定の分子量を有するポリビニルピロリドンとを併用することにより、上記課題を達成できることを見出し、本発明に到達したものである。また、本発明の口腔内崩壊性粒状製剤を、一定の水分条件下で、保存することにより、長期にわたって、品質の保持された口腔内崩壊性粒状製剤が得られることが分かった。即ち、本発明は、以下の発明にある。

1. (1) 薬効成分と、(2) エリスリトール、キシリトール及びソルビトールからなる群から選択される糖アルコールと、(3) 数平均分子量2~5万のポリビニルピロリドンとを含有することを特徴とする口腔内崩壊性粒状製剤。

20 2. 上記口腔内崩壊性粒状製剤を水分活性値20以下で保持することを特徴とする口腔内崩壊性粒状製剤の取り扱い方法。

3. 上記口腔内崩壊性粒状製剤を水分活性値20以下で保存することを特徴とする口腔内崩壊性粒状製剤の保存方法。

【0006】

【発明の実施の形態】 本発明で使用される薬効成分は、各種の薬効成分を使用することができる。このような薬効成分としては、例えば、ビタミン類（例えば、アスコルビン酸や、リボフラビン、ニコチン酸アミド、パントテン酸カルシウム等）や解熱鎮痛薬（例えば、アセトアミノフェンや、エテンザミド、イブプロフェン等）、抗ヒスタミン薬、鎮咳去痰薬等が好適に挙げられる。特に、水分によって変質が加速される状況において本発明の特徴が發揮される。例えば、配合変化のおそれのある複数のビタミン類を配合する場合や、エテンザミドと無水カフェインの配合剤のようにウィスカーアー現象が発生しやすい場合も問題なく製剤化が可能である。薬効成分の量は、使用する薬効成分によっても変動するが、粒状製剤の重量に基づいて、例えば、70重量%以下、好ましくは、40重量%以下であることが適当である。一方、下限としては、製剤1000mg中に例えば、0.1mg、通常、1mgであろう。

40 【0007】

【0008】 本発明で使用される糖アルコールは、エリスリトール、キシリトール又はソルビトールである。これらの糖アルコールは、2種以上の混合物で使用してもよい。糖アルコールとしては、特に、エリスリトール及びキシリトール、特にエリスリトールが好ましい。これらの糖アルコールは、以下で説明する低分子量のポリビニルピロリドンと組合せることにより、口腔内崩壊性が

50

短くかつ粒状製剤の強度が大きい口腔内崩壊性粒状製剤が得られる。糖アルコールの量は、通常、粒状製剤の重量の30重量%以上、好ましくは、60重量%以上であることが適当である。糖アルコールの量が、30重量%未満では、粒状製剤の崩壊性が小さくなるので好ましくない。上限としては、例えば95重量%であろう。

【0009】本発明で使用するポリビニルピロリドンは、数平均分子量2~5万、好ましくは、2~3万であることが適当である。ポリビニルピロリドンの分子量が、2万よりも小さい場合には、粒状製剤の個々の粒子の強度が弱過ぎるため、容易に粉体を生じる。一方、ポリビニルピロリドンの分子量が、5万を越えると、粒状製剤の崩壊性を大きく低下させる。これまで、低分子量のポリビニルピロリドンが、特定の糖アルコールとの組合せにおいて、粒状製剤の易崩壊性及び強度が相乗的に改善されることは、これまで報告されていないことであった。本発明の粒状製剤には、必要に応じて、各種の任意成分を添加してもよい。このような任意成分としては、例えば、安定化剤や、甘味剤、着色剤、香料等が挙げられる。

【0010】本発明においては、粒状製剤は、典型的には、顆粒剤の形態で使用される。ここで、顆粒剤の粒径としては、例えば、5~0.1mm、好ましくは、3~0.3mm、特に好ましくは、2~0.5mmであることが適当である。本発明の粒状製剤、例えば、顆粒剤は、例えば、薬効成分、糖アルコール、ポリビニルピロリドン、及び任意成分を混合した後、エタノールを添加して、混練し、次いで、所定のスクリーン径を有するスクリーンを通して押し出すことによって、造粒し、更に、例えば20~100℃、好ましくは、40~80℃で乾燥した後、所定の大きさの目（例えば、5~150メッシュ、好ましくは、10~50メッシュ）を有する篩で調粒することによって、容易に製造することができる。

【0011】本発明によれば、口腔内崩壊性粒状製剤は、例えば、10秒以内、好ましくは、7秒以内、特に好ましくは、5秒以内の口腔内崩壊時間を有し、後述の顆粒強度試験により測定した場合に、60%以上、好ましくは、70%以上、特に好ましくは、75%以上の粒状製剤の強度を有する。口腔内崩壊時間が、10秒を越えると、パネラーの過半数は、崩壊性が不良であると感じる。また、粒状製剤の強度が、60%未満では、粉末が多量に発生するため、生産性及び服用性が不良となる。本発明の粒状製剤は、20以下、好ましくは、15以下、特に好ましくは、10以下の水分活性値で保持されるように取り扱うことが好適である。水分活性値を20以下とすることにより、水分によって特性が変性しやすい薬効成分を含む粒状製剤又は糖アルコールとしてソルビトールのように比較的吸湿性の大きいものを使用する場合においても、薬効成分の変性、例えば、着色や特性の劣化等を有効に防止できるとともに、流通過程において

て粒状製剤が崩れ易くなるのを効果的に防止することができる。

【0012】このような水分活性値を低く維持することができるよう、粒状製剤は、内面に、湿気を通し難い材質、例えば、アルミニウム箔等を被覆した包装容器又は包装袋等、若しくは通気性の低い材料、プラスチック等で形成された容器又は袋等収容することが好ましい。

【0013】

【実施例】本発明について、以下で示す処方例等により、更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらの処方例等によって何等限定されるものではない。

処方例1

アスコルビン酸末（200g）と、以下の表1で示される組合せの、糖アルコール等の基剤（780g）及び結合剤としてのポリビニルピロリドン（20g）とを、均一に混合し、50%のエタノール150gを加えて、混練した後、スクリーン径0.8mmのスクリーンを通して押し出し、得られた造粒物を60℃で2時間通風乾燥した後、14メッシュ（1,180μm）の篩を使用して調粒し、顆粒製剤を得た。

【0014】使用した基剤及び結合剤の種類は以下の通りである。

基剤（A）

エリスリトール
キシリトール
ソルビトール
マンニトール
マルチトール
精製白糖

30 ぶどう糖

結合剤（B）

ポリビニルピロリドン（以下、単に「PVP」という）
PVP-K25（数平均分子量 2.5万）
PVP-K30（数平均分子量 4万）
PVP-K60（数平均分子量 22万）
PVP-K90（数平均分子量 120万）
HPMC（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）-TC5R 粘度6cps（2%水溶液、20℃）
HPC（ヒドロキシプロピルセルロース）-SL 粘度5cps（2%水溶液、20℃）

40 HPC（ヒドロキシプロピルセルロース）-L 粘度8cps（2%水溶液、20℃）
HPC（ヒドロキシプロピルセルロース）-M 粘度250cps（2%水溶液、20℃）

PVA（ポリビニルアルコール）-205（平均重合度550）
得られた顆粒製剤について、以下のようにして、口腔内崩壊性試験及び顆粒強度試験を行なった。

口腔内崩壊性試験

50 6人のパネラーにより、口腔内における崩壊時間を測定

し、その平均値を算出した。結果を以下の表1に併記する。

顆粒強度試験

直径8.0mmでかつ目の大きさが32メッシュ(500μm)の篩の上に、得られた顆粒製剤を10g乗せ、同時に、直径10mmのスチールボールを5個乗せて、電磁振

動ふるい器(筒井理化学器械製)を用いて三分間振動し、篩の上に残留する顆粒の重量を測定し、その重量%を顆粒強度(%)として求めた。その結果を以下の表2に示す。

【0015】

【表1】

表1

口腔内崩壊時間(秒)

| | エリスリトール | キシリトール | ソルビトール | マンニトール |
|---------|---------|--------|--------|--------|
| PVP-K25 | 2 | 6 | 8 | 13 |
| PVP-K30 | 3 | 8 | 9 | 15 |
| PVP-K60 | 23 | 26 | 28 | 31 |
| PVP-K90 | 24 | 29 | 33 | 32 |
| HPC-SL | 15 | 18 | 20 | 21 |
| HPC-L | 18 | 23 | 25 | 30 |
| HPC-M | 22 | 28 | 27 | 35 |
| PVA-205 | 37 | 40 | 41 | 48 |

【0016】

【表2】

表1(続き)

口腔内崩壊時間(秒)

| | マルチトール | 精製白糖 | ブドウ糖 |
|---------|--------|------|------|
| PVP-K25 | 20 | 25 | 23 |
| PVP-K30 | 23 | 28 | 25 |
| PVP-K60 | 38 | 37 | 27 |
| PVP-K90 | 41 | 39 | 29 |
| HPMC | 33 | 31 | 28 |
| HPC-SL | 30 | 28 | 25 |
| HPC-L | 33 | 30 | 30 |
| HPC-M | 43 | 39 | 41 |
| PVA-205 | 55 | 51 | 48 |

【0017】

【表3】

表2

顆粒強度(%)

| | エリスリトール | キシリトール | ソルビトール | マンニトール |
|---------|---------|--------|--------|--------|
| PVP-K25 | 80 | 78 | 75 | 81 |
| PVP-K30 | 82 | 77 | 73 | 84 |
| PVP-K60 | 73 | 71 | 65 | 71 |
| PVP-K90 | 70 | 63 | 60 | 63 |
| HPMC | 18 | 23 | 35 | 32 |
| HPC-SL | 25 | 28 | 38 | 36 |
| HPC-L | 39 | 45 | 43 | 50 |
| HPC-M | 43 | 45 | 47 | 59 |
| PVA-205 | 58 | 60 | 55 | 75 |

【0018】

【表4】

表2(続き)

顆粒強度(%)

| | マルチトール | 精製白糖 | ブドウ糖 |
|---------|--------|------|------|
| PVP-K25 | 77 | 85 | 78 |
| PVP-K30 | 76 | 83 | 73 |
| PVP-K60 | 67 | 74 | 72 |

7

8

| | | | |
|---------------|----|----|----|
| P V P - K 9 0 | 65 | 72 | 71 |
| H P M C | 48 | 68 | 65 |
| H P C - S L | 49 | 73 | 67 |
| H P C - L | 58 | 78 | 70 |
| H P C - M | 63 | 81 | 72 |
| P V A - 2 0 5 | 71 | 83 | 78 |

上記表1及び表2から分かるように、エリスリトール、キシリトール又はソルビトールと、数平均分子量が2～5万の範囲にあるポリビニルピロリドンとを併用することにより、得られた顆粒製剤は、10秒未満の口腔内崩壊性を示し、特に、エリスリトールを使用する場合は、5秒以内の口腔内崩壊性を示す(表1)。また、このような組合せにより、顆粒製剤は、60%以上の強度、特に70%以上の強度を示す(表2)。一方、上記組合せ以外の場合には、特に、エリスリトール等を使用しても、ポリビニルピロリドンの数平均分子量が5万を越えると、強度は60%以上になる場合があるとしても、口腔内崩壊性が大幅に低下する。

処方例2

アスコルビン酸末200gと、以下の表3に記載される種々の量の数平均分子量2.5万又は4万のポリビニルピロリドン(PVP-K25又はPVP-K30)と、エリスリトール残量(全体で1000g)とを使用した以外は、処方例1と同様にして顆粒製剤を調製した。得られた顆粒製剤に対して、処方例1の場合と同様にして、口腔内崩壊性試験及び顆粒強度試験を行なった。結果を以下の表3に併記する。

【0019】

【表5】

表3

| PVP-K25 エリスリトール | | 口腔内崩壊時間(秒) | 顆粒強度(%) |
|-----------------|------------|------------|---------|
| 添加量g (%) | 添加量g (%) | | |
| 0 (0) | 800 (80) | 2 | 15 |
| 5 (0.5) | 795 (79.5) | 2 | 52 |
| 10 (1) | 790 (79) | 2 | 73 |
| 20 (2) | 780 (78) | 2 | 80 |
| 30 (3) | 770 (77) | 6 | 81 |
| 50 (5) | 750 (75) | 15 | 82 |
| 80 (8) | 720 (72) | 22 | 82 |

【0020】

【表6】

表3(続き)

| PVP-K30 エリスリトール | | 口腔内崩壊時間(秒) | 顆粒強度(%) |
|-----------------|------------|------------|---------|
| 添加量g (%) | 添加量g (%) | | |
| 0 (0) | 800 (80) | 2 | 15 |
| 5 (0.5) | 795 (79.5) | 3 | 55 |
| 10 (1) | 790 (79) | 3 | 75 |
| 20 (2) | 780 (78) | 3 | 83 |
| 30 (3) | 770 (77) | 9 | 85 |
| 50 (5) | 750 (75) | 18 | 85 |
| 80 (8) | 720 (72) | 25 | 86 |

上記表3から、使用されるポリビニルピロリドンの量が、顆粒製剤の重量の1～3重量%の範囲にあることが特に好ましいものであることが分かる。但し、この範囲は、使用するエリスリトールの量によっても若干変動するものであり、好ましい範囲の口腔内崩壊性及び強度を得るためにには、当業者には容易に適宜選択配合すること

40 が可能である。

処方例3

以下の配合からなる顆粒製剤を、処方例1と同様にして調製した。

【0021】

| 配合成分 | 量(g) |
|----------|------|
| アスコルビン酸末 | 250 |
| 酪酸リボフラビン | 50 |
| エリスリトール | 670 |
| アスパルテーム | 10 |

P V P - K 2 5

2 0

全量 1 0 0

得られた顆粒製剤に対して、水分活性値に対する顆粒製剤の保存性について以下のようにして測定した。その結果を表4に示す。

経時安定性試験

顆粒製剤を、相対湿度7%以下の気密タンク内で乾燥し、各分包の水分活性値がそれぞれ、8、10、15、20、及び30となるように調製した。各分包の内容量は、2gであった。包装は、アルミニウム皮膜からな

る。分包の保存は、40℃で、75%の相対湿度で行なった。得られた分包は、経時的に開封し、顆粒製剤の状態を目視にて観察した。

【0022】なお、顆粒製剤の水分活性値は、HUMI DAT-IC1 (Novasina製) を使用して測定した。

【0023】

【表7】

表4

| 水分活性値 | 製造直後 | 1カ月 | 3カ月 | 6か月 |
|-------|---------|-------------|-------------|-------------|
| 8 | 蛍光のある黄色 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 10 | 蛍光のある黄色 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 15 | 蛍光のある黄色 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 20 | 蛍光のある黄色 | 変化なし | 蛍光のない 黄色 | 蛍光のない 黄色 |
| 30 | 蛍光のある黄色 | 蛍光のない 黄色 | 蛍光のない 黄色 | 蛍光のない 黄色 |

上記表4から、水分活性値が20以下とすることにより、アスコルビン酸を含有する顆粒製剤を長期に保存する場合に、その変性が効果的に防止されることが分かる。

【0024】

【発明の効果】本発明によれば、口腔内崩壊性及び粒状

20 製剤強度に優れた口腔内崩壊性粒状製剤が得られる。また、この粒状製剤は、水分活性値20以下で保存又は保持することにより、当所の薬効成分の効果又は特性を保持しつつ、上記両効果の優れた製剤となる。